



Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

③ Patentinhaber:

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, 61350  
Bad Homburg, DE

④ Vertreter:

Luderschmidt, Schüler & Partner GbR, 65189  
Wiesbaden

⑦ Erfinder:

Goldau, Rainer, 97222 Rimpar, DE

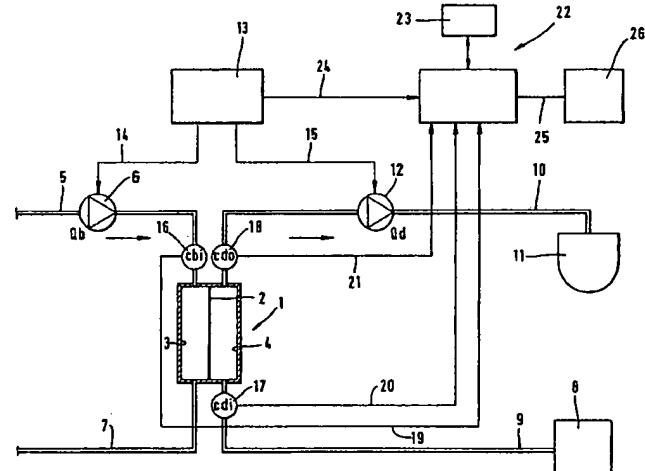
⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

DE 39 38 662 C2  
US 51 10 477  
EP 04 28 927 A1  
WO 95 32 010

DE-B.: FRANZ, H.E. (Hrsg.): "Blutreinigungs-  
verfahren", Georg Thieme-Verlag, Stuttgart,  
New York, 1990, S. 11-13;

⑤4 Verfahren zur Bestimmung der maximalen Dialysance des Dialysators einer Dialysevorrichtung und  
Dialysevorrichtung zur Durchführung des Verfahrens

⑤5 Zur Bestimmung der maximalen Dialysance während einer Dialysebehandlung wird die Dialysierflüssigkeits-  
eingangskonzentration cdi einer bestimmten Substanz in der Dialysierflüssigkeit stromauf der Dialysierflüssigkeits-  
kammer (4) des Dialysators (1), die Dialysierflüssigkeits-  
ausgangskonzentration cdo der betreffenden Substanz  
stromab der Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysators  
und die Bluteingangskonzentration cbi der Substanz im  
Blut stromauf der Blutkammer (3) des Dialysators (1) be-  
stimmt und aus der Dialysierflüssigkeitseingangskon-  
zentration cdi, der Dialysierflüssigkeitsausgangskon-  
zentration cdo, der Bluteingangskonzentration cbi sowie dem  
Blutfluß Qb durch die Blutkammer und dem Dialysierflüs-  
sigkeitsfluß Qd durch die Dialysierflüssigkeitskammer wird die  
maximale Dialysance D des Dialysators be-  
stimmt. Das erfundungsgemäße Verfahren und die Vor-  
richtung zur Durchführung des Verfahrens erlauben die  
Bestimmung der maximalen Dialysance D während der  
Dialysebehandlung, ohne daß eine Veränderung des Blut-  
oder Dialysierflüssigkeitsflusses erforderlich ist.



Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung der maximalen Dialysance des Dialysators einer Dialysevorrichtung während einer Dialysebehandlung und eine Dialysevorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

5 Zur Entfernung von harnpflichtigen Substanzen wird das Blut eines Patienten in einem extrakorporalen Blutkreislauf durch eine Kammer eines von einer semipermeablen Membran in zwei Kammern unterteilten Dialysators geleitet, während die andere Kammer von einer Dialysierflüssigkeit durchströmt wird. Als Zugang zum Gefäßsystem wird häufig eine arteriovenöse Fistel angelegt, es ist aber auch der Einsatz eines Implantats möglich.

Der Stoffaustausch im Dialysator hat sowohl konvektiven als auch diffusiven Charakter. Beim diffusiven Stoffaustausch ist für die betreffende Substanz der Massentransfer pro Zeiteinheit über die Membran proportional dem Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Dialysierflüssigkeit; beim konvektiven Stofftransport hängt der Massentransfer von der Filtratmenge ab, da die Konzentration filtrierbarer Substanzen sowohl im Blut als auch im Filtrat gleich ist (Blutreinigungsverfahren, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, New York, 1990, Seiten 11 bis 13).

Da sich das Konzentrationsgefälle während der Dialysebehandlung ständig verringert, kann für die pro Zeiteinheit ausgetauschte Substanzmenge kein fester Zahlenwert angegeben werden. Eine konzentrationsunabhängige Maßgröße für die Leistungsfähigkeit eines Dialysators stellt die Clearance dar.

Die Clearance einer Substanz ist der Teilstrom des Gesamtstroms durch den Dialysator, der von der betreffenden Substanz vollständig befreit ist.

Die Dialysance ist ein weiterer Begriff zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit eines Dialysators, bei der auch die Konzentration der Substanz in der Dialysierflüssigkeit Berücksichtigung findet.

Für die Bestimmung der Dialysance D bzw. der Clearance K für eine bestimmte Substanz, beispielsweise Natrium, ergibt sich bei einer Ultrafiltration gleich 0 folgendes.

Die Dialysance D ist gleich dem Verhältnis zwischen dem blutseitigen Massentransport für die betreffende Substanz Qb (cbi-cbo) und der Konzentrationsdifferenz der Substanz zwischen dem Blut und der Dialysierflüssigkeit am jeweiligen Eingang des Dialysators (cbi-cdi).

$$D = \frac{Qb \cdot (cbi - cbo)}{cbi - cdi} \quad (1)$$

30 Aus Gründen der Massenbilanz gilt

$$Qb \cdot (cbi - cbo) = -Qd \cdot (cdi - cdo) \quad (2)$$

35 aus (1) und (2) folgt für die Dialysance dialysatseitig:

$$D = -Qd \frac{(cdi - cdo)}{cbi - cdi} \quad (3)$$

40 Dabei sind in (1) bis (3):

Qb = effektiver Blutfluß

Qd = Dialysierflüssigkeitsfluß

45 cb = Konzentration der Substanz im Lösungsvolumen des Blutes

cd = Konzentration der Substanz in der Dialysierflüssigkeit

i = Eingang des Dialysators

o = Ausgang des Dialysators.

50 Der effektive Blutfluß ist der Fluß des Blutanteils, in dem die am Dialysatorstoffwechsel teilnehmenden Substanzen gelöst sind, d. h. er bezieht sich auf das komplette (wässrige) Lösungsvolumen für die betreffende Substanz. In Abhängigkeit von der betreffenden Substanz kann dies der Plasmawasserfluß oder der Blutwasserfluß sein.

Für den Fall eines besonderen Stoffwechselausscheidungsprodukts, z. B. Harnstoff, ist cdi gleich 0, da diese Substanz bestimmungsgemäß in der frischen Dialysierflüssigkeit nicht vorhanden ist. Man spricht dann nicht mehr von der Dialysance D, sondern von der Clearance C für dieses Stoffwechselprodukt.

55 Die US 5,110,477 beschreibt ein Verfahren zur Bestimmung der Clearance eines Dialysators, bei dem sowohl auf der Dialysat- als auch auf der Blutseite Kalibrierlösungen durch den Dialysator geleitet werden. Nach Einstellung eines Gleichgewichtszustandes werden Konzentrationsänderungen erfaßt. Dieses Verfahren hat den Nachteil daß es nicht "in-vivo", sondern nur "in vitro", d. h. außerhalb der laufenden Dialysebehandlung, durchgeführt werden kann.

60 Für die Dialysebehandlung ist die Bestimmung der maximal erreichbaren Clearance bzw. Dialysance von Bedeutung. Wenn die maximale Clearance bzw. Dialysance bekannt ist, kann nämlich abgeschätzt werden, ob eine Erhöhung des momentanen Blut- oder Dialysierflüssigkeitsflusses während der Dialysebehandlung sinnvoll ist. Sie ist eine Größe, die Anhaltspunkte für die Qualität der Dialysebehandlung gibt.

65 Mit den bekannten Maßverfahren kann die maximal erreichbare Clearance bzw. Dialysance aber während der Dialysebehandlung nicht ohne weiteres festgestellt werden. Denn eine Erhöhung des Blutflusses bis die maximale Clearance bzw. Dialysance erreicht ist, ist während der Dialysebehandlung nicht möglich, da sich beim Überschreiten bestimmter Grenzwerte die hydrodynamischen Eigenschaften des Systems ändern und erhebliche Komplikationen für den Patienten auftreten können.

lysebehandlung, das auf der Veränderung eines Behandlungsparameters, z. B. des Blutflusses, und der anschließenden Konzentrationsmessung eines Metaboliten in der verbrauchten Dialysierflüssigkeit beruht. Mit dem bekannten Verfahren soll ein optimaler Blutfluß für den Patienten gefunden bzw. der Fistelzustand überwacht werden.

Der Erfundung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren anzugeben, daß die Bestimmung der maximalen Dialysance des Dialysators einer Dialysevorrichtung während einer Dialysebehandlung auf einfache Weise jederzeit erlaubt, ohne daß eine Veränderung des Blut- oder Dialysierflüssigkeitsflusses erforderlich ist, und auch eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens zu schaffen. Diese Aufgabe wird mit dem Gegenstand des Patentanspruchs 1 bzw. 5 gelöst.

Das beanspruchte Verfahren beruht darauf, daß die Clearance bzw. Dialysance eines Dialysators für die betreffende Substanz mit zunehmendem Blutfluß oder Dialysatfluß ansteigt, bei höheren Flüssen jedoch immer weniger zunimmt und schließlich in einen praktisch konstanten Wert (Sättigung) übergeht. Diese maximal erreichbare Clearance bzw. Dialysance wird auf der Grundlage von Meßwerten berechnet, die außerhalb des Sättigungsbereichs während eines normalen Betriebszustandes der Dialysevorrichtung gewonnen werden. Auf diese Weise können Probleme vermieden werden, die auf eine Fistelrezirkulation zurückzuführen sind. Dabei werden die Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration einer bestimmten Substanz in der Dialysierflüssigkeit stromauf der Dialysierflüssigkeitskammer, die Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration der betreffenden Substanz stromab der Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysators und die Bluteingangskonzentration der Substanz im Blut stromauf der Blutkammer des Dialysators bestimmt. Aus der Dialysierflüssigkeitseingangs- und -ausgangskonzentration und der Bluteingangskonzentration sowie der Flußrate des Blutes und der Flußrate der Dialysierflüssigkeit wird dann die maximale Dialysance des Dialysators bestimmt. Eine Veränderung der Flußrate des Blutes bzw. der Dialysierflüssigkeit auf für den Patienten bedenkliche Werte ist für die Bestimmung der Dialysance nicht erforderlich. Die maximal erreichbare Dialysance kann jederzeit aus den gemessenen Konzentrationswerten berechnet werden. Ein Vergleich der tatsächlichen Dialysance mit der maximalen Dialysance gibt einen Anhaltspunkt für den momentanen Betriebszustand der Dialysevorrichtung. Weicht die tatsächliche Dialysance von der maximal erreichbaren Dialysance stark ab, kann die Flußrate des Blutes bzw. der Dialysierflüssigkeit ggf. erhöht werden.

Die Bluteingangskonzentration kann entweder durch eine Messung auf der Blutseite oder der Dialysierflüssigkeitsseite bestimmt werden. Ein Verfahren zur Bestimmung von Hämodialyse-Parametern ist aus der EP 0 428 927 A1 bekannt.

Die Bestimmung der Konzentration der Substanz in der Dialysierflüssigkeit und dem Blut erfolgt vorzugsweise durch eine Leitfähigkeitsmessung. Hierzu sind Leitfähigkeitssensoren in den Dialysierflüssigkeitsleitungen und der arteriellen Blutleitung vorgesehen. Die Flußraten der Dialysierflüssigkeit und des Blutes werden vorzugsweise dadurch bestimmt, daß die Förderraten der in dem arteriellen oder venösen Zweig des extrakorporalen Kreislaufs geschalteten Blutpumpe und der in die Dialysierflüssigkeitszuführleitung oder -abführleitung geschalteten Dialysierflüssigkeitspumpe überwacht werden, die in den bekannten Dialysevorrichtungen vorgesehen sind. Prinzipiell können aber auch separate Durchflußsensoren im extrakorporalen Kreislauf und dem Dialysierflüssigkeitsweg angeordnet sein. Des Weiteren kann es erforderlich sein, aus dem über die Förderrate ermittelten Vollblutfluß mittels eines Korrekturfaktors den effektiven Blutfluß zu bestimmen.

Im folgenden wird eine bevorzugte Ausführungsform einer Dialysevorrichtung mit einer Einrichtung zur Bestimmung der maximalen Dialysance unter Bezugnahme auf die Zeichnung im einzelnen beschrieben, die eine Prinzipskizze der Dialysevorrichtung zeigt.

Die Dialysevorrichtung weist einen Dialysator 1 auf, der durch eine semipermeable Membran 2 in eine Blutkammer 3 und eine Dialysierflüssigkeitskammer 4 unterteilt ist. An dem Einlaß der Blutkammer ist eine arterielle Blutleitung 5 angeschlossen, in die eine Blutpumpe 6 geschaltet ist. Stromab der Blutkammer 3 führt eine venöse Blutleitung 7 von dem Auslaß der Blutkammer zu dem Patienten.

In einer Dialysierflüssigkeitsquelle 8 wird frische Dialysierflüssigkeit bereitgestellt. Von der Dialysierflüssigkeitsquelle 8 führt eine Dialysierflüssigkeitszuführleitung 9 zu dem Einlaß der Dialysierflüssigkeitskammer 4 des Dialysators 1, während eine Dialysierflüssigkeitsabführleitung 10 von dem Auslaß der Dialysierflüssigkeitskammer zu einem Abfluß 11 führt. In die Dialysierflüssigkeitsabführleitung 10 ist eine Dialysierflüssigkeitspumpe 12 geschaltet.

Die Dialysevorrichtung verfügt über eine Steuereinheit 13, die mit der Blutpumpe 6 und der Dialysierflüssigkeitspumpe 12 über Steuerleitungen 14, 15 verbunden ist. Die Steuereinheit 13 stellt eine bestimmte Förderrate für die Blutpumpe 6 und die Dialysierflüssigkeitspumpe 12 ein, die vom Benutzer vorgegeben werden kann.

Die Dialysevorrichtung kann noch über weitere Komponenten, z. B. eine Bilanziereinrichtung, eine Tropfkammer, Sperrorgane etc. verfügen, die der besseren Übersichtlichkeit halber jedoch nicht dargestellt sind.

In der arteriellen Blutleitung 5 des extrakorporalen Blutkreislaufs ist vor dem Einlaß der Blutkammer 3 des Dialysators 1 ein Leitfähigkeitsensor 16 angeordnet, der die temperaturkorrigierte Leitfähigkeit des in die Blutkammer strömenden Blutes mißt. Durch die Leitfähigkeitsmessung wird die Bluteingangskonzentration cbi einer bestimmten Substanz im Blut stromauf der Blutkammer des Dialysators bestimmt. Anstelle der Bestimmung der Leitfähigkeit kann die Konzentrationsmessung aber auch über die Messung von entsprechenden optischen Eigenschaften des Blutes erfolgen. Darüber hinaus sind in der Dialysierflüssigkeitszuführleitung 9 am Einlaß der Dialysierflüssigkeitskammer 4 ein Leitfähigkeitssensor 17 zur Bestimmung der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration cdi der betreffenden Substanz in der Dialysierflüssigkeit stromauf der Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysators und ein Leitfähigkeitsensor 18 in der Dialysierflüssigkeitsabführleitung 10 am Auslaß der Dialysierflüssigkeitskammer 4 des Dialysators 1 angeordnet, der die sich während der Dialysebehandlung einstellende Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration cdo der betreffenden Substanz in der Dialysierflüssigkeit stromab des Dialysators mißt.

Die Meßwerte der Leitfähigkeitsmeßsensoren 16, 17, 18 werden über Signalleitungen 19, 20, 21 einer Einrichtung zur Bestimmung der maximalen Dialysance D zugeführt, die eine Recheneinheit 23 aufweist. Die Recheneinheit 23 wird vorzugsweise von einem Mikroprozessor gebildet, der in den bekannten Dialysevorrichtungen ohnehin vorhanden ist. Über eine zu der Steuereinheit 13 führende Datenleitung 24 erfaßt die Einrichtung zur Bestimmung der maximalen Dialysance D die den Blutfluß Qb bzw. den Dialysierflüssigkeitsfluß Qd vorgebenden Förderraten der Blutpumpe 6 bzw. der

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Aus der mit den LeitfähigkeitsSENSOREN 16, 17, 18 gemessenen Bluteingangskonzentration cbi, der Dialysiertflüssigkeitseingangskonzentration cdi, der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration cdo sowie dem Blutfluß und dem Dialysierflüssigkeitsfluß wird die maximale Dialysance D des Dialysators 1 berechnet. Die Berechnung der maximalen Dialysance erfolgt in der Recheneinheit 23 nach der folgenden Gleichung.

$$10 \quad D_{\max} = \frac{Qb \ln\left(\frac{cbi - cdo}{cbi - cdo \frac{Qd}{Qb} + cdi\left(\frac{Qd}{Qb} - 1\right)}\right)}{1 - \frac{Qb}{Qd}}$$

15 Der berechnete Wert wird über eine Datenleitung 25 einer optischen Anzeigeeinheit 26 zugeführt, auf der sich der Meßwert ablesen läßt.

#### Patentansprüche

20 1. Verfahren zur Bestimmung der maximalen Dialysance D des Dialysators einer Dialysevorrichtung während einer Dialysebehandlung, bei der einem Patienten entnommenes Blut über einen arteriellen Zweig eines extrakorporalen Kreislaufs mit einer vorgegebenen Flußrate in die Blutkammer eines durch eine semipermeable Membran in die Blutkammer und eine Dialysierflüssigkeitskammer unterteilten Dialysators strömt und über einen venösen Zweig des extrakorporalen Kreislaufs zurück in den Patienten strömt, wobei Dialysierflüssigkeit mit einer vorgegebenen Flußrate über eine Dialysierflüssigkeitszuführleitung in die Dialysierflüssigkeitskammer und über eine Dialysierflüssigkeitsabführleitung aus der Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysators strömt, dadurch gekennzeichnet, daß die Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration cdi einer bestimmten Substanz in der Dialysierflüssigkeit stromauf der Dialysierflüssigkeitskammer, die Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration cdo der Substanz stromab der Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysators und die Bluteingangskonzentration cbi der Substanz im Blut stromauf der Blutkammer des Dialysators bestimmt und aus der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration cdi, der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration cdo, der Bluteingangskonzentration cbi sowie dem Blutfluß Qb und dem Dialysierflüssigkeitsfluß Qd die maximale Dialysance D des Dialysators nach der folgenden Gleichung

$$35 \quad D_{\max} = \frac{Qb \ln\left(\frac{cbi - cdo}{cbi - cdo \frac{Qd}{Qb} + cdi\left(\frac{Qd}{Qb} - 1\right)}\right)}{1 - \frac{Qb}{Qd}}$$

bestimmt wird.

45 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestimmung der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration cdi, der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration cdo und der Bluteingangskonzentration cbi durch eine Leitfähigkeitsmessung der Dialysierflüssigkeit bzw. des Blutes erfolgt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Bestimmung des Dialysierflüssigkeitsflusses Qb und des Blutflusses Qd durch die Ermittlung der Förderraten einer in den arteriellen oder venösen Zweig des extrakorporalen Kreislaufs geschalteten Blutpumpe bzw. der Förderrate einer in die Dialysierflüssigkeitszuführleitung oder Dialysierflüssigkeitsabführleitung geschalteten Dialysierflüssigkeitspumpe erfolgt.

50 4. Dialysevorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 3 mit einem Dialysator (1), der durch eine semipermeable Membran (2) in eine Blutkammer (3) und eine Dialysierflüssigkeitskammer (4) unterteilt ist,

55 einer arteriellen Blutleitung (5), die mit dem Einlaß der Blutkammer (3) und einer venösen Blutleitung (7), die mit dem Auslaß der Blutkammer des Dialysators (1) verbunden ist,

einer mit dem Einlaß der Dialysierflüssigkeitskammer (4) verbundenen Dialysierflüssigkeitszuführleitung (9) und einer mit dem Auslaß der Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysators (1) verbundenen Dialysierflüssigkeitsabführleitung (10),

60 einer Einrichtung (16) zur Bestimmung der Bluteingangskonzentration cbi einer bestimmten Substanz im Blut am Einlaß der Blutkammer (3) des Dialysators (1),

einer Einrichtung (17) zur Bestimmung der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration cdi der Substanz in der Dialysierflüssigkeit am Einlaß der Dialysierflüssigkeitskammer (4) des Dialysators (1),

65 einer Einrichtung (18) zur Bestimmung der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration cdo der Substanz in der Dialysierflüssigkeit am Auslaß der Dialysierflüssigkeitskammer (4) des Dialysators (1),

einer Einrichtung (13) zur Bestimmung des Blutflusses Qb und einer Einrichtung (13) zur Bestimmung des Dialysierflüssigkeitsflusses Qd, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung (22) zur Bestimmung der maximalen Dialysance D des Dialysators (1) vorgesehen ist, die über Signalleitungen (19-21, 24) mit den Einrichtungen (13, 16-18) zur Bestimmung der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration cdi, der Dialysierflüssigkeitsausgangskon-

verdunnen ist, wobei die Einrichtung zur Bestimmung der maximalen Dialysance derart ausgeführt ist, daß die maximale Dialysance D aus der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration cdi, der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration cdo, der Bluteingangskonzentration cbi sowie dem Blutfluß Qb und dem Dialysierflüssigkeitsfluß Qd nach der folgenden Gleichung

$$D_{\max} = \frac{Qb \ln\left(\frac{cbi - cdo}{cbi - cdo \frac{Qd}{Qb} + cdi\left(\frac{Qd}{Qb} - 1\right)}\right)}{1 - \frac{Qb}{Qd}}$$

5

10

15

bestimbar ist.

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung (26) zur Anzeige der maximalen Dialysance D vorgesehen ist.

6. Vorrichtung nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Einrichtungen (16, 17, 18) zur Bestimmung der Dialysierflüssigkeitseingangskonzentration, der Dialysierflüssigkeitsausgangskonzentration und der Bluteingangskonzentration in der Dialysierflüssigkeitszuführleitung (9) bzw. der Dialysierflüssigkeitsabführleitung (10) bzw. der arteriellen Blutleitung (5) angeordnete Einrichtungen zur Messung der Leitfähigkeit der Dialysierflüssigkeit bzw. des Blutes sind.

20

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Einrichtung (13) zur Bestimmung des Dialysierflüssigkeitsflusses und des Blutflusses die Förderrate einer in die Dialysierflüssigkeitszuführleitung (9) oder Dialysierflüssigkeitsabführleitung (10) geschalteten Dialysierflüssigkeitspumpe (12) bzw. die Förderrate einer in die arterielle oder venöse Blutleitung (5, 7) geschalteten Blutpumpe (6) erfassende Einrichtungen ist.

25

30

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

35

40

45

50

55

60

65

